



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 27 668.4

Anmeldetag: 20. Juni 2002

Anmelder/Inhaber: Boehringer Ingelheim Pharma KG,
Ingelheim/DE

Bezeichnung: Arzneimittel zur Behandlung des systemic
inflammatory response syndrome

IPC: A 61 K 31/4184

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

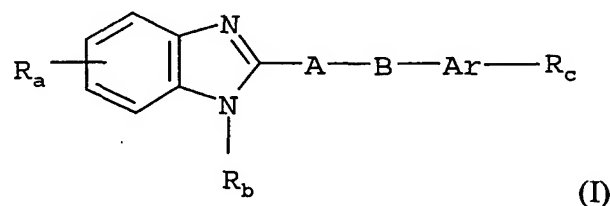
München, den 24. Februar 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Waasmaier

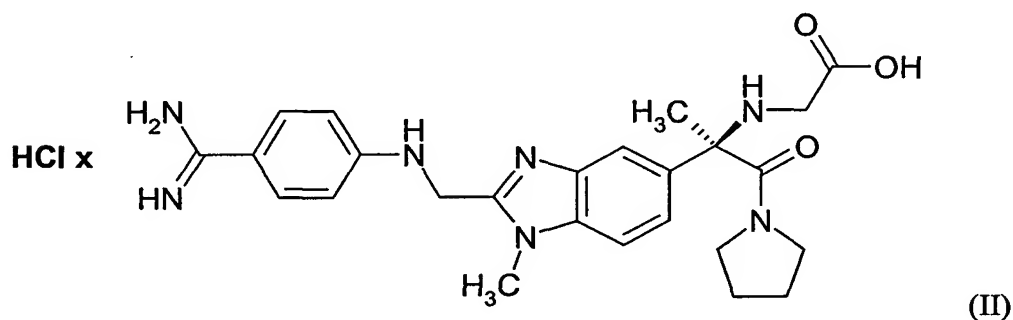
- 1 -

Arzneimittel zur Behandlung des ,systemic inflammatory response syndrome‘

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Benzimidazole der allgemeinen Formel (I)



und insbesondere der Verbindung der Formel (II)



zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des „systemic inflammatory response syndrome“.

Das „systemic inflammatory response syndrome“ („Syndrom einer systemischen Entzündungsreaktion“, nachfolgend abgekürzt „SIRS“; Bone R.C. *et al.*: „Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis“, ACCP / SCCM Consensus Conference Committee, Chest (1992) 101: 1644) wird im Zusammenhang mit Insulten oder Traumata verschiedenster Art beobachtet. Es treten dabei die typischen Symptome einer systemischen Entzündungsreaktion auf, wie insbesondere:

- 2 -

- (a) erhöhte oder erniedrigte Körpertemperatur von über 38°C bzw. unter 36°C,
- (b) eine Herzfrequenz von mehr als 90 Schlägen pro Minute,
- (c) beschleunigte Atmung mit einer Atemfrequenz von über 20 pro Minute oder Hyperventilation mit einem PaCO₂ kleiner als 32 mmHg,
- 5 (d) Veränderungen im weißen Blutbild mit Leukozytenzahlen von mehr als 12.000/mm³ oder unter 4.000/mm³ oder die Anwesenheit von mehr als 10% unreifen Neutrophilen.

Die Ursachen für das Auftreten von SIRS sind vielfältig. Eine bedeutende Ursache sind Infektionen, insbesondere solche verursacht durch gram-positive oder gram-negative Bak-

10 terien, Pilze, Viren oder eukaryontische Einzeller, sowie Mischinfektionen mit verschiedenen Erregern (Balk R.A.: „Severe Sepsis and Septic Shock“, Critical Care Clinics (2000) 16: 179; Riewald M., Riess H.: „Treatment Options for Clinically Recognized Disseminated Intravascular Coagulation“, Seminars in Thrombosis and Hemostasis (1998) 24: 53).

Hierbei tritt häufig auch das klinische Bild der Sepsis oder Septikämie auf. Sepsis ist definiert als Allgemeininfektion mit Krankheitserscheinungen, die infolge konstanter oder periodischer Aussaat von Mikroorganismen von einem Herd aus in die Blutbahn auftreten.

15 Häufig vorkommende Sepsiserreger sind gram-negative Erreger wie z.B. Escherichia coli und andere Enterobacteriaceae (Klebsiella, Proteus, Enterobacter), Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Salmonella, Serratia und Bacteroides. Gram-positive Erreger sind z.B. Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Enterokokken u. Clostridium

20 perfringens. Klinische Symptome der Sepsis sind typischerweise hohes, intermittierendes Fieber, Schüttelfrost und deutlich beeinträchtigtes Allgemeinbefinden bis zur Verwirrtheit. Im weiteren Verlauf der Krankheit kann es zu (weicher) Milz- und Lebervergrößerung sowie infektiös-toxischer Schädigungen an inneren Organen (Niere, Lunge, Herz) kommen.

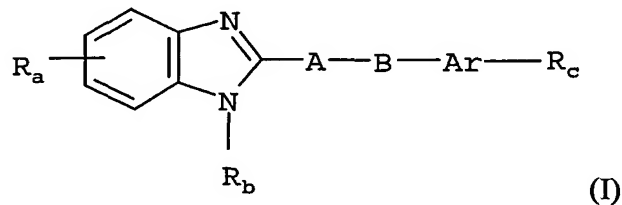
25 Die Therapie besteht im Wesentlichen aus einer antibiotischen Behandlung, wobei die Wahl des Antibiotikums sich nach dem Erreger richtet (häufig Cephalosporine od. penicillinasefeste Penicilline in Kombination mit einem Aminoglykosid). Die Prognose ist selbst bei Anwendung intensivmedizinischer Maßnahmen ernst. Die Letalität beträgt um die 50%. Ganz besonders kritisch betroffen sind ältere, kranke oder immunkompromittierte

30 Patienten.

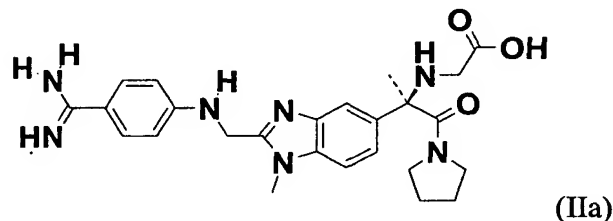
- 3 -

Beispiele für nicht-infektiöse Ursachen für das Auftreten von SIRS sind: Pankreatitis, systemische und organbegrenzte Ischämien, Traumata diverser Natur (z.B. multiple Knochenbrüche), Gewebeerletzungen, großflächige Verbrennungen, ausgedehnte Operationen, Schock verschiedener Ursachen einschließlich des Blutungsschocks und eines Zustandes nach Herz-Kreislaufversagens bis hin zur Pulslosigkeit und Zustand nach Reanimation, das immunvermittelte Organversagen und Entzündungsreaktionen, die durch die Gabe von potentiellen Mediatoren eines Entzündungsprozesses, wie z. B. 'Tumor Necrosis Factor' und anderer Cytokinen induziert werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



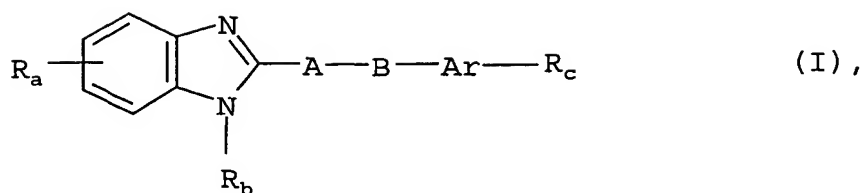
und insbesondere die Verbindung (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol der Formel (IIa)



sind aus der WO 00/01704 bekannt. Ebenfalls aus der WO 00/01704 bekannt ist deren antithrombotische Wirkung.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass Benzimidazole der allgemeinen Formel (I)

- 4 -



in der

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluor-
 5 methyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthyl-
 lengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkyl-gruppe substituierte Thie-
 nyl-, Thiazolyl-, Pyridinyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylengrup-
 10 pe,

A eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfo-
 15 nylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, in
 der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann,

R_a eine R₁-CO-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

20 R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-
 aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert
 sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalke-
 25 nyliminogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein
 können, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-,
 C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-,
 N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-,
 N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-

C₁₋₃-alkylaminocarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-gruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-
nogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine R_2 -CX-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylimino-, C₁₋₃-Alkoxyimino-, C₁₋₃-Alkylhydrazino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-hydrazino-, C_{2,4}-Alkanoylhydrazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C_{2,4}-alkanoylhydrazino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Al-

kyl- oder Alkanoylteil oder im Alkyl- und Alkanoylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein können, darstellen,

eine durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder
5 C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei
C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert
sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer
10 der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe
oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-,
C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-
aminogruppe substituiert sein kann, und

15 der Imidazolring durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der
Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine
Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-al-
kylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

20 zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolringe über zwei
benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein
kann,

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen sub-
25 stituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe sub-
stituiert sein kann,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die

30 durch eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, HOOC-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, Tetrazolyl-
C₁₋₃-alkyl-Y₂-, R₃NR₄- oder R₃NR₄-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Isoxazolidinyl-carbonylgruppe, durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 3,4-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Pyrrol-1-yl-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cyclo-
5 alkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,
10 und die verbleibenden Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratomer ersetzt sein können, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, C₁₋₃-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₂-Gruppe oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y₁ eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

Y₂ eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R₃NR₄-Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y₁ und Y₂ vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

eine durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

5 R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe darstellen,

10 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch C_{2-4} -Alkanoyl- oder C_{5-7} -Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

R_b ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

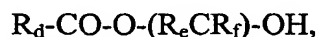
15 R_c eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeuten, worin

20 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder

25 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Imidogruppen außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können, wobei

30 unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil ein C_{1-6} -Alkanol, ein Phenyl- C_{1-3} -alkanol, ein C_{3-9} -Cycloalkanol, wobei ein C_{5-8} -Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C_{5-8} -Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung

durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl- C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



verstanden wird, in dem

R_d eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe

R_e ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_f ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest eine Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Benzoylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridi-

noylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, R_d-CO-O-(R_dCR_f)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_gCR_h)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_gCR_h)-(R_gCR_h)-O-CO-Gruppe, in denen R_d bis R_f wie vorstehend erwähnt definiert sind und

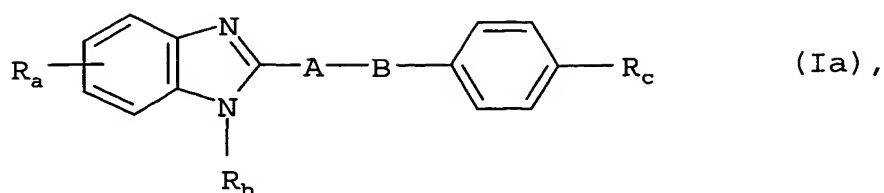
R_g und R_h, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

verstanden werden,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze auch zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung des SIRS und insbesondere der Sepsis verwendet werden können.

Demgemäß betrifft die Erfindung die Verwendung von Benzimidazolen der oben gezeigten Formel (I), in der R_a, R_b, R_c, A, B und Ar die oben genannten Bedeutungen haben, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des SIRS, der Bakteriämie und/oder der Sepsis einschließlich der „severe sepsis“.

Vorzugsweise werden Benzimidazole der allgemeinen Formel (Ia)



verwendet, in der

A eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann,

R_2 eine R_1 -CO-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann.

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkenylenyiminogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können, wobei ein Alkyl-substituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-gruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino-
gruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

5 eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine R₂-CX-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

10 R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls
15 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

20 X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylimino-, C₁₋₃-Alkoxyimino-, C₁₋₃-Alkylhydrazino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-hydrazino-, C₂₋₄-Alkanoylhydrazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylhydrazino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkanoylteil oder im Alkyl- und Alkanoylteil durch eine Carboxygruppe
25 substituiert sein können, darstellen,

eine durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

30 der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer

der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

der Imidazolonring durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, HOOC-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, R₃NR₄- oder R₃NR₄-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Isoxazolidin-1-ylcarbonylgruppe, durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 2,3-Dehydropiperidinocarbonyl-, Pyrrol-1-yl-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carb-

oxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, in denen

5 R₃ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

10 R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, C₁₋₃-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₂-Gruppe oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y₁ eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

20 Y₂ eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R₃NR₄-Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y₁ und Y₂ vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

25 eine durch eine R₅NR₆-Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

30 R₅ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe darstellen,

eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch C_{2-4} -Alkanoyl- oder C_{5-7} -Cycloalkanoylgruppe und durch
5 eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

R_b ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_c eine Cyanogruppe oder eine Amidinogruppe, die durch eine Hydroxygruppe, durch eine
10 oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen, durch eine oder zwei C_{1-8} -Alkoxy-carbonylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

wobei die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxy-, Amino- und Iminogruppen außerdem durch einen wie oben definierten in vivo abspaltbaren Rest
15 substituiert sein können,

sowie deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

Weiter vorzugsweise werden Benzimidazole der oben gezeigten allgemeinen Formel Ia
20 verwendet, in der

A eine C_{1-3} -Alkylengruppe,

B ein Sauerstoffatom, eine Methylen-, Imino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-iminogruppe, in der der
25 Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

R_a eine in 1-Stellung durch den R_1 -CO-Rest substituierte C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in der

R_1 eine C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminogruppe, in
30 denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, die durch eine Hydroxygruppe oder durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-Gruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydropiperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R₂-CX-Rest substituierte C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in der

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylimino-, C₁₋₃-Alkoxyimino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sein können, darstellen,

eine in 1-Stellung durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe, in denen

5 der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C_{2-4} -Alkanoylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-,
10 N-(C_{2-4} -Alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

der Imidazolonring durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-,
15 C_{2-4} -Alkanoylamino-, C_{1-3} -Alkylamino-, N-(C_{2-4} -Alkanoyl)- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

20 eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

25 eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die in 1-Stellung

durch eine R_3NR_4 - oder R_3NR_4 - C_{1-3} -alkyl-Gruppe und

30 durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 2,3-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Imidazol-1-yl-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl-, Isoxazolidin-1-ylcarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Grup-

pen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkylenimino-carbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleiben-
5 den Wasserstoffatome der C_{1-4} -Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, in denen

R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

10 R_4 ein Wasserstoffatom, C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe oder

R_3 und R_4 zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe
15 substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellt, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R_3NR_4 -Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition des Restes
20 Y_2 vorkommende Iminogruppe zusätzlich durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können,

25 eine in 1-Stellung durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe darstellen,
30

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch C₂₋₄-Alkanoyl- oder C₅₋₇-Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatome substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

R_b eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

5

R_c eine gegebenenfalls durch eine 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, C₁₋₈-Alkoxycarbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Aminogruppe bedeuten, wobei der Benzoylteil durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

10

sowie deren C₁₋₃-Alkanolester, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform werden zur Herstellung des oben genannten Arzneimittels Benzimidazole der oben gezeigten allgemeinen Formel (Ia) verwendet, in der

15

A eine Methylengruppe,

20

B ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

R_a eine in 1-Stellung durch den R₁-CO-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

25

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen jeweils der Methyl- oder Ethylteil durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R₂-CX-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

30

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- Pyrazolylgruppe und

X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkoxyimino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sind, darstellen,

5 eine in 1-Stellung durch eine Imidazolgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylgruppe, in der der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2-
10 oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, wobei zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazolringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

15 eine in 1-Stellung durch eine Benzimidazol-1-yl-Gruppe substituierte C₁₋₂-Alkylgruppe, wobei der Imidazolring durch eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte Methyl- oder Ethylgruppe substituiert sein kann, darstellen,

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die in 1-Stellung

20 durch eine R₃NR₄- oder R₃NR₄-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und

durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, durch eine Isoxazolidin-1-ylcarbonylgruppe, durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte
25 Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₂-Gruppe oder

5 R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y₂ eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung, eine Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt,

10 eine in 1-Stellung durch eine R₅NR₆-Gruppe substituierte C₁₋₂-Alkylgruppe, in der

R₅ eine Pyridinyl-, Phenylcarbonyl- oder Phenylsulfonylgruppe und

15 R₆ eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe darstellen,

eine durch eine in 3-Stellung durch ein Chloratom substituierte n-Propylgruppe, die in 1-Stellung durch eine Cyclopentylcarbonylgruppe substituiert ist,

20 eine in 1-Stellung durch eine Cyclopentylaminogruppe substituierte Cyclopropylgruppe, die am Stickstoffatom durch eine Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe substituiert ist,

R_b eine Methylgruppe und

25 R_c eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₈-Alkoxycarbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

oder deren C₁₋₃-Alkanolester, deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

30 Weiter vorzugsweise werden Benzimidazole der oben gezeigten allgemeinen Formel (Ia) verwendet, in der

A eine Methylengruppe,

B eine Iminogruppe,

5

R₃ eine in 1-Stellung durch den R₁-CO-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Pyrrolidino- oder Piperidinogruppe, in denen jeweils der Methyl- oder Ethylteil durch eine Carboxy-,
10 Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-
C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, darstellt,

eine in 1-Stellung durch den R₂-CX-Rest substituierte Cyclopropylgruppe, in der

15

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Pyridyl- Pyrazolylgruppe und

X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkoxyimino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkoxyteil durch eine Carboxygruppe substituiert sind, darstellen,

20

eine in 1-Stellung durch eine Imidazolgruppe substituierte C₁₋₂-Alkylgruppe, in der der Imidazolring durch 1 bis 3 Methylgruppen substituiert sein kann oder durch zwei Methylgruppen und eine Ethylgruppe substituiert ist, wobei zusätzlich einer der vorstehend erwähnten Methyl- oder Ethylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe substitu-
25 iert sein kann,

eine Methyl- oder Ethylgruppe, die in 1-Stellung

durch eine R₃NR₄- oder R₃NR₄-CH₂-Gruppe und

30

durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrrolidinocarbonyl- oder Piperidinocarbonylgruppe,

wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, in denen

5 R_3 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_4 eine C_{1-3} -Alkyl- Y_2 - oder Carboxy- C_{1-3} -alkyl- Y_2 -Gruppe darstellen, in denen

10 Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung, eine Carbonylgruppe oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe darstellt,

R_b eine Methylgruppe und

15 R_c eine gegebenenfalls durch eine C_{1-8} -Alkoxycarbonyl-, Acetoxymethyloxycarbonyl-, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl- oder Benzoylgruppe substituierte Amidinogruppe bedeuten,

oder deren C_{1-3} -Alkanolester, deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

20 Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Benzimidazolen der oben angegebenen allgemeinen Formel (I) und den oben angegebenen Substituenten, wobei der Rest R_a in 5-Stellung steht, oder deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

Beispiele für bevorzugte Verbindungen sind:

25 (a) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)cyclopropyl]-benzimidazol,

30 (b) (E/Z)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[(pyridin-2-yl)-(carboxymethoxyimino)methylen]cyclopropyl]-benzimidazol,

(c) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(2-carboxy-

ethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol,

(d) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-[2-(2-carboxyethyl)-pyrrolidin-1-yl-carbonyl]cyclopropyl]-benzimidazol,

5

(e) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[2-(2-carboxyethyl)-4,5-dimethyl-imidazol-1-yl-methyl]-benzimidazol,

(f) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol,

10

(g) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-methyl-carboxymethylcarbonylaminomethyl)-1-methyl-1-(pyrrolidin-1-yl-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol,

15

(h) 2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol und

(i) (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol, gezeigt in Formel (IIa),

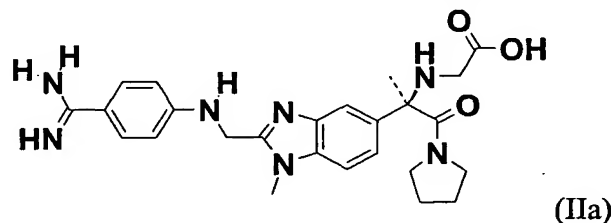
20

deren C₁₋₃-Alkanolester, deren N-(C₁₋₈-Alkoxycarbonyl)-, N-Benzoyloxycarbonyl- und N-Benzoyl-amidine, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze.

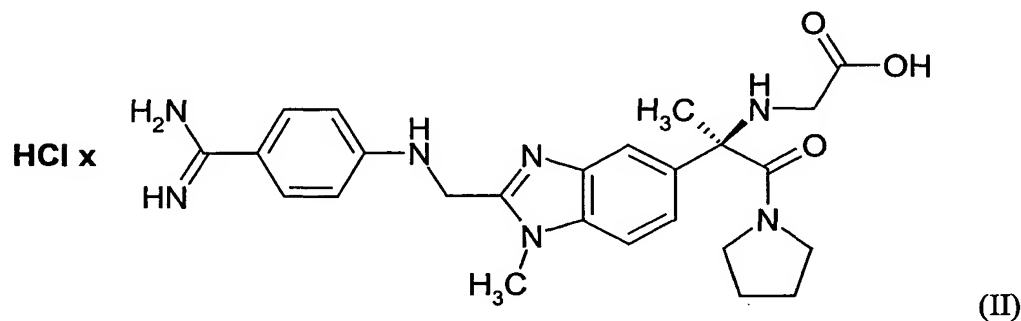
So können die genannten Benzimidazolverbindungen z.B. als freie Base, als Zwitterion oder in Form pharmazeutisch verträglicher Säureadditionssalze eingesetzt werden. Unter pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalzen sind in diesem Zusammenhang Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure und Maleinsäure zu verstehen, wobei die Salze der Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und Essigsäure besonders bevorzugt sind. Besonders bevorzugt sind hierbei Salze der Salzsäure, z.B. das Monohydrochlorid oder das Dihydrochlorid.

30

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform wird bei der Behandlung bzw. bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der o.g. Erkrankungen das oben genannte (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol als freie Base, gezeigt in Formel (IIa)



oder als Monohydrochlorid, gezeigt in Formel (II)



verwendet. In wässriger Lösung, so etwa bei der Formulierung als Infusionslösung, wird diese Verbindung typischerweise als Zwitterion vorliegen.

Wie vorstehend erwähnt, ist die antithrombotische Wirkung der oben genannten Verbindungen z.B. aus der WO 00/01704 bekannt. Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass sich die oben genannten Verbindungen und insbesondere Verbindungen der Formel (II) oder (IIa) zur Behandlung der Sepsis oder von Bakteriämien und, allgemeiner, des SIRS eignen. Aus Untersuchungen zu anderen, im Stand der Technik bekannten antithrombotischen Wirkstoffen war nämlich bekannt, dass eine generelle Wirksamkeit derartiger Wirkstoffe in der Indikation Sepsis nicht gegeben ist (vgl. z.B. die Kybersept-Studie: Warren et al., JAMA 2001; Knaub S, Keinecke HO, Juers M, Schindel F, Heinrichs H, Opal S: „High-dose antithrombin III in patients with severe sepsis - The kybersept trial“ Thromb. Haemost. (2001), 6-12 July 2001 (Abs P523)), also eine Besonderheit der oben

genannten Verbindungen und insbesondere des (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazols darstellt.

Wie einleitend angesprochen, lässt sich das SIRS in mehrere Untergruppen einteilen. Eine bedeutende Untergruppe stellt das durch Infektionen verursachte SIRS dar, das dem Krankheitsbild der Sepsis (Septikämie; ‚Blutvergiftung‘) entspricht. Eine weitere Untergruppe wären SIRS, die unabhängig von Infektionen auftreten.

Demgemäß stellt die Erfindung ein Verfahren zur Behandlung oder gegebenenfalls auch Vorbeugung bzw. ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Vorbeugung oder Begleitbehandlung von Erkrankungen dar, die unter den Oberbegriff „SIRS“ zu subsumieren sind, wie z.B.: SIRS verursacht durch Krankheitserreger wie gram-negative Erreger (wie z.B. Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria meningitidis, Salmonella, Serratia, Bacteroides etc.), grampositive Erreger (wie z.B. Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Enterokokken und Clostridium perfringens), Viren, einzellige eukaryontische Parasiten oder Pilze, SIRS mit und ohne Organversagen, septischer Schock, septisches Syndrom, SIRS verursacht durch Pankreatitis, durch systemische Ischämien, durch organbegrenzte Ischämien, durch Verbrennungen, durch Gewebeverletzungen oder durch sonstige Traumata, SIRS auftretend im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen, SIRS auftretend in der Folge ausgedehnter Operationen, als Folge einer Organtransplantation oder in Folge von Schock verschiedener Ursachen, so z.B. auch in Folge eines Blutungsschocks, in Folge eines Herz-Kreislaufversagens, eines immunvermittelten Organversagens oder von Entzündungsreaktionen, sowie SIRS, das in Folge der Behandlung mit Entzündungsmediatoren wie z.B. dem Tumor Necrose Faktor alpha und/oder dem Tumor Necrose Faktor beta und/oder anderer Cytokinen auftritt. Als Begleiterscheinung von SIRS können Lungenschäden, Schäden des Herz-Kreislaufsystems mit Hypotonie, Nierenversagen, hämatologische Veränderungen, Azidose sowie das „multiple organ dysfunction syndrome (MODS)“ auftreten, zu deren Behandlung die genannten Verbindungen demzufolge ebenfalls gemäß der Erfindung eingesetzt werden können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung die Verwendung von (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol und insbesondere dessen Monohydrochlorids zur Behandlung bzw. zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Begleitbe-

5 handlung von Sepsis, infektionsbedingtem SIRS und/oder SIRS in Folge von Bakteriämien.

Neben der Verwendung als Monotherapie können die oben genannten Benzimidazolverbindungen und insbesondere das (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-

10 [1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol gemäß einer weiteren bevorzugten Ausführungsform in Kombination mit geeigneten weiteren Wirkstoffen eingesetzt werden.

In Betracht kommen hierbei z.B.:

- 15 (a) Hemmer der Plättchenfunktion wie etwa Acetylsalicylsäure, Fibrinogen-Rezeptorantagonisten (z.B. Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban, Roxifiban), Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation (z.B. Clopidogrel, Ticlopidin), P₂T-Rezeptorantagonisten (z.B. Cangrelor) und kombinierte Thromboxan Rezeptorantagonisten / Synthetaseinhibitoren (z.B. Terbogrel),
- 20 (b) thrombolytisch wirksame Substanzen, wie zum Beispiel Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Urokinase, Staphylokinase und Streptokinase,
- (c) physiologische Aktivatoren und Inhibitoren des Gerinnungssystems und deren rekombinante Analoga (z. B. Protein C, rekombinantes humanes aktiviertes Protein C (rhAPC), tissue factor pathway inhibitor (TFPI), Antithrombin),
- 25 (d) herkömmliche bei Sepsis eingesetzte Wirkstoffe wie z.B. Substanzen mit antagonistischer Wirkung gegen Endotoxine, Interleukine, TNF, Bradykinin, Prostaglandine, Cyclooxygenasen, NO, PAF wie etwa solche, die an den jeweiligen Rezeptoren antagonistisch wirken, solche, die mit dem jeweiligen Wirkprinzip interferieren, sowie spezifisch gegen die Substanzen gerichtete Antikörper, etc.,
- 30 (e) Platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH), vorzugsweise humane PAF-AH (beschrieben z.B. in Tjoelker LW, Stafforini DM: "Platelet-activating factor acetylhydrolases in health and disease" Biochim Biophys Acta (2000) 1488:102-123, WO

95/09921 und WO 95/00649) sowie PAF-AH-Derivate wie insbesondere verkürzte PAF-AH-Proteine, wie z.B. beschrieben in WO 99/09147,

(f) herkömmliche Therapeutika, die zur Entzündungshemmung und Immunsuppression eingesetzt werden, wie z.B. Basistherapeutika rheumatischer Erkrankungen wie Chloroquin, Goldpräparate, D-Penicillamin, Methothrexat, Chlorambucil, Cyclophosphamid, Kortikosteroide in allen Formen, Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, etc., und

(g) Mittel, die herkömmlicherweise im Rahmen einer Sepsistherapie eingesetzt werden, wie etwa Antibiotika, kreislaufwirksame Substanzen wie Katecholamine, etc.

10

Die Erfindung umfasst demgemäß auch Kombinationen der oben genannten Benzimidazolverbindungen und insbesondere des (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazols, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate, mit einer oder mehreren der oben unter (a) bis (g) angeführten Substanzen. Besonders vorteilhafte Wirkungen sind für die Kombination von (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol mit einer PAF-Acetylhydrolase und insbesondere einem der in der WO 99/09147 beschriebenen PAF-AH-Derivate, wie z.B. dem darin genannten rPH.2 oder rPH.9 (Seite 10 ff. der WO 99/09147) gegeben. Ebenfalls besonders vorteilhaft ist die Kombination von (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol mit einem anti-humanTNFalpha-Antikörper, wie z.B. Afelimomab (INN).

15

20

25

30

Die Applikation der genannten Benzimidazol-Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise parenteral und weiter vorzugsweise intravenös (i.v.), gegebenenfalls auch subcutan. Eine parenterale Applikation kann beispielsweise durch i.v. Infusionen erfolgen, die je nach Krankheitsbild unter Umständen auch über einen längeren Zeitraum (Stunden oder Tage) zur Anwendung gelangen können (kontinuierliche Dauerinfusion). Dosierungen für die i.v.-Anwendung können z.B. im Bereich von 0,05 bis 2000 mg/24 h liegen. Die optimale therapeutische Dosis ist von der Indikation und Darreichungsform abhängig und kann in dem Fachmann bekannter Weise experimentell

bestimmt werden. Als Mengbereich für die Dosierung z.B. des Wirkstoffs (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol wird der Bereich von 0,0001 mg/kg/h bis 1 mg/kg/h, vorzugsweise von 0,001 mg/kg/h bis 0,5 mg/kg/h und weiter vorzugsweise von 0,01 mg/kg/h bis 0,3 mg/kg/h vorgeschlagen. Für den Fachmann ist natürlich ersichtlich, dass es gegebenenfalls erforderlich sein kann, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelapplikationen über den Tag zu verteilen.

Dem Fachmann sind Verfahren bekannt, wie er die genannten Benzimidazol-Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen für bestimmte Anwendungsweisen formulieren kann (Gennaro, Alfonso R.: Remington's Pharmaceutical Sciences. Easton Mack). Injektions- und Infusionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Puffern, Isotonantien, Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethylendiamintetraessigsäure, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und /oder Dispergiermitteln, wobei beispielsweise bei der Verwendung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Lösevermittler bzw. Hilflösemittel eingesetzt werden können, hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen oder Infusionsflaschen abgefüllt.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die Erfindung, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken.

Beispiele**Beispiel 1: Herstellung von (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid**

5

a.) 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäureethylester

Eine Mischung von 28 g (0.11 Mol) 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure in 200 ml 5.6N ethanolischer Salzsäure wird 36 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 300 ml Essigester aufgeschlämmt und mit 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Die organische Phase wird zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 21.1 g (68% der Theorie) hellbraunes Öl.

15

b.) (R)-(+)-2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäureethylester

17.33 g (63.6 mMol) 2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäureethylester werden in 247 ml Isopropanol und 207 ml Methanol gelöst und mit 9.54 g (63.6 mMol) L-(+)-Weinsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100°C erhitzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Die Lösung wird innerhalb von 3 Stunden auf 27°C abgekühlt, der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit Ethanol gewaschen und getrocknet. Anschließend wird der gebildete Feststoff (21.5 g) in 400 ml Essigester aufgeschlämmt und mit 400 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Nach Extraktion und Phasentrennung wird die organische Phase mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 7.68 g (44.4% der Theorie) hellgelben Öl,

25

$[\alpha]^{20} = + 4.38^\circ$ (Essigester)

HPLC-Analyse: ee-Wert >98.6%

c.) (R)-(-)-2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure

150 mg (R)-(+)-2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäureethylester und 2.5 ml 2N Natronlauge werden in 10 ml Tetrahydrofuran 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Tetrahydrofuran wird abdestilliert und der Rückstand mit Salzsäure auf pH 5 eingestellt.

Das kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

30

Ausbeute: 63% der Theorie,

$[\alpha]^{20} = -59.6^\circ$ (Methanol/Wasser 1:1)

d.) (R)-2-tert. Butyloxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure

5 5.7 g (R)-(-)-2-Amino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure werden in 50 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 5.5 ml (39.1 mMol) Triethylamin und 4.8 g Pyrokohlensäuredi-tert.butylidicarbonat 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit 0.5 M Kaliumhydrogensulfatlösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

10 Ausbeute: 100% der Theorie.

e.) (R)-2-tert. Butyloxycarbonylamino-2-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-propionsäure

20.0 g (R)-2-tert. Butyloxycarbonylamino-2-(4-chlor-3-nitro-phenyl)-propionsäure und 100 ml Methylaminlösung (40%ig in H₂O) werden in einem Druckgefäß fünf Stunden auf
15 80°C erhitzt. Der Inhalt wird zur Trockene eingedampft, in Wasser gelöst und mit Eisessig angesäuert. Das ausgefallene Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 69% der Theorie.

20 f.) (R)-2-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-2-tert. butyloxycarbonylamino-1-pyrrolidino-propanon

12.3 g (R)-2-tert. Butyloxycarbonylamino-2-(4-methylamino-3-nitro-phenyl)-propionsäure (64.8 mMol) werden in 90 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 12.6 g (78 mMol) Carbonyldiimidazol versetzt. Nach 30 Minuten bei Raumtemperatur werden 10.9 ml (130 mMol)
25 Pyrrolidin zugegeben. Nach weiteren 12 Stunden bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung mit 800 ml Wasser versetzt. Der gebildete Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 48% der Theorie.

30 g.) (R)-2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert. butyloxycarbonylamino-1-pyrrolidino-propanon

3.1 g (R)-2-(4-Methylamino-3-nitro-phenyl)-2-tert. butyloxycarbonylamino-1-pyrrolidino-propanon (7.9 mMol) werden in 30 ml Methanol gelöst und unter Zugabe von Wasser-

stoff/10% Palladium auf Aktivkohle 2 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird in 50 ml Methyl-tert.butylether bei 45°C gelöst. Der nach 12 Stunden bei 5°C gebildete Feststoff wird abgesaugt und getrocknet.

5 Ausbeute: 87% der Theorie.

h.) (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-tert.butyloxycarbonylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

11.2 g (63 mMol) 4-Cyanophenylglycin und 10.95 g (67.5 mMol) Carbonyldiimidazol werden in 320 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt. Nach Zugabe von 23 g (60 mMol) (R)-2-(4-Methylamino-3-amino-phenyl)-2-tert.butyloxycarbonylamino-1-pyrrolidino-propanon wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird abdestilliert, der Rückstand in 320 ml Eisessig aufgenommen und 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der nach Zugabe von 500 ml Eiswasser gebildete Feststoff wird abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 96% der Theorie.

i.) (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

1.3 g (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(N-tert.butyloxycarbonylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol werden in 20 ml Dioxan gelöst und nach Zugabe von 6N Salzsäure zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit Eis versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft.

25 Ausbeute: 76% der Theorie.

k.) (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol

1.2 g (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-amino-1-(pyrrolidino-carbonyl)-ethyl]-benzimidazol werden in 20 ml Aceton gelöst und nach Zugabe von 0.39 ml Jodessigsäureethylester und 0.56 g Kaliumcarbonat 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt.. Das Re-

aktionsgemisch wird filtriert und eingedampft, der Rückstand an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Ethanol (20:1 und 4:1) eluiert wird.

Ausbeute: 75% der Theorie.

5 l.) (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

1.0 g (R)-2-(4-Cyanophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol werden in 50 ml gesättigter ethanolischer Salzsäure gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Solvens wird abdestilliert,
10 der Rückstand in 50 ml absolutem Ethanol gelöst und mit 2.3 g (25 mMol) Ammoniumcarbonat versetzt. Nach 60 Stunden bei Raumtemperatur wird zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Methanol (7:1) eluiert wird.

Ausbeute: 95% der Theorie.

15

m.) (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol-hydrochlorid

150 mg (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(ethoxycarbonylmethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol und 2.5 ml 2N
20 Natronlauge werden in 10 ml Ethanol 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Alkohol wird abdestilliert und der Rückstand mit Salzsäure auf pH 5 eingestellt. Das kristalline Produkt wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 100% der Theorie,

$C_{25}H_{31}N_7O_3 \times 2HCl(477.57/550.5)$

25 Massenspektrum: $(M+H)^+ = 478$

$(M-H+HCl)^- = 512/514 (Cl)$

$(M-H+2HCl)^- = 448/550/552 (Cl_2)$

Beispiel 2: Tiermodell zum „systemic inflammatory response syndrome“ (SIRS): Intravenöse Lipopolysaccharid-Stimulation (modifiziert nach Isobe et al. Circulation 2001; 104: 1171-1175)

5 Methode

Ratten (männl., ca. 300 g CrI Glx Brl Han:Wi) wurden mit Pentobarbital (60 mg/kg i.p.) anästhesiert. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde eine Dauerinfusion Pentobarbital (22.5 mg/kg/h i.p.) angelegt. Die Arteria carotis wurde zur Blutentnahme, die Vena jugularis links zur Substanzapplikation und die Vena jugularis rechts zur LPS-Applikation
10 kanüliert. Die Applikation von (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol (0.1 mg/kg/h) wurde zum Zeitpunkt t = - 60 min als Dauerinfusion gestartet und bis zum Ende des Experimentes aufrechterhalten. Eine Stunde nach Beginn der Substanzinfusion erfolgte eine einmalige Bolus-Applikation von LPS (Lipopolysaccharid von E. coli Serotyp 0127:B8 Sigma L-
15 3129 5 mg/kg i.v. Bolus) zum Zeitpunkt t = 0 min. Zur Bestimmung der Koagulations- und Inflammationsparameter wurde Blut über die arterielle Kanüle zu den Zeitpunkten a) vor Infusion von Placebo oder (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol (- 60 Minuten), b) vor Applikation des LPS-Bolus (0 Minuten) und c) 240 Minuten nach Applikation von LPS
20 entnommen. Aus den Blutproben wurden als Parameter einer systemischen inflammatorischen Reaktion mittels ELISA der TAT-Komplex (Thrombin-Antithrombin) und Interleukin-6 (IL-6) bestimmt.

Ergebnis

25 Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, trat unter Kontrollbedingungen über den Beobachtungszeitraum keine Änderung der gemessenen Parameter auf. Stimulation mit LPS induzierte hingegen eine systemische inflammatorische Reaktion, wie anhand des deutlichen Anstiegs der Plasmaspiegel des TAT-Komplexes um das 8,6-fache und des IL-6 um das ca. 400-fache am Ende des Versuchszeitraums ersichtlich ist (Tabelle 2). Wie der
30 Tabelle 3 zu entnehmen ist, inhibierte die Behandlung mit (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol die Aktivierung der Koagulationskaskade: Die

- 35 -

Plasmaspiegel des TAT-Komplexes waren gegenüber den unbehandelten LPS-Tieren signifikant niedriger ($p < 0.02$) und lagen im Kontrollbereich. Überraschenderweise resultierte die Behandlung mit (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol zudem in einer signifikanten ($p < 0.02$) Verringerung der Plasmaspiegel von IL-6 (Tabelle 3).

Tabelle 1:

Kontrollen ohne LPS			
Parameter	- 60 min	0 min	+ 240 min
TAT (ng/ml)	4.163 +/- 1.45	6.45 +/- 2.78	5.71 +/- 1.48
IL-6 (ng/ml)	0.053 +/- 0.011	0.065 +/- 0.019	0.064 +/- 0.018

Tabelle 2:

Kontrollen mit LPS			
Parameter	- 60 min	0 min	+ 240 min
TAT (ng/ml)	1.43 +/- 0.40	4.13 +/- 0.89	35.69 +/- 5.54
IL-6 (ng/ml)	0.117 +/- 0.070	0.158 +/- 0.067	62.884 +/- 5.438

Tabelle 3:

LPS + Wirkstoff (100 µg/kg/h)				
Parameter	- 60 min	0 min	+ 240 min	p value vs LPS
TAT (ng/ml)	2.33 +/- 0.89	2.21 +/- 0.79	6.52 +/- 1.33 *	0,021
IL-6 (ng/ml)	0.139 +/- 0.086	0.143 +/- 0.083	43.454 +/- 2.975 *	0,022

Wirkstoff = (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol (Base)

Die gezeigten Ergebnisse lassen den Schluß zu, dass die Behandlung mit dem kombinierten Faktor Xa/Thrombin Hemmer (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol ein wirksames Therapeutikum für die Behandlung einer systemischen inflammatorischen Reaktion / SIRS und insbesondere der Lipopolysaccharid-induzierten systemischen inflammatorischen Reaktion und der Sepsis darstellt.

Beispiel 3: Pharmazeutische Formulierungena.) Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

5 Zusammensetzung:

Wirkstoff	75,0 mg
Mannitol	50,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10,0 ml

10 Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

b.) Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

15

Zusammensetzung:

Wirkstoff	35,0 mg
Mannitol	100,0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2,0 ml

20

Herstellung:

Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

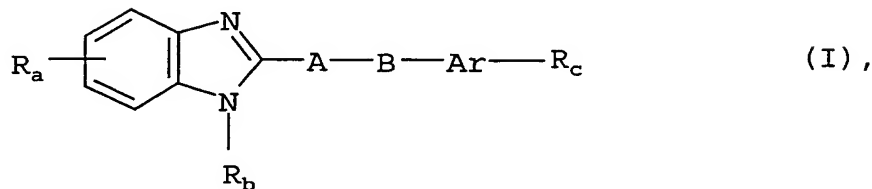
25 c.) Ampullenlösung

Wirkstoff	2 mg
Natriumchlorid	9 mg
Aqua pro inj.	5 ml

30

Beispiel 4: Kombination von (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol mit einer PAF-AH

5 Eine Trockenampulle gemäß Beispiel 3a) oder 3b) enthaltend (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazolmonohydrochlorid als Wirkstoff wird mit einem Vial enthaltend ein PAF-AH-Lyophilisat in einer gemeinsamen Umverpackung kombiniert. Zur Herstellung einer Infusionslösung werden die Trockensubstanzen mit Wasser für Injektionszwecke gelöst und dem Patienten gemeinsam oder sequentiell per Infusion verabreicht.

Patentansprüche**1. Verwendung von Benzimidazolen der allgemeinen Formel (I)**

in der

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluor-
methyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthyl-
engruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thien-
nylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylengrup-
pe,

A eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfo-
nylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, in
der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann,

R_a eine R₁-CO-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-
aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert
sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalke-

nyleniminogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-,
5 N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino- substituiert sein kann,

10 eine durch eine Hydroxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,
15

eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

20 eine R₂-CX-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die
25 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend er-
30 wählte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylimino-, C₁₋₃-Alkoxyimino-,
C₁₋₃-Alkylhydrazino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-hydrazino-, C₂₋₄-Alkanoylhydrazino-, N-
(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylhydrazino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Al-
5 kyl- oder Alkanoylteil oder im Alkyl- und Alkanoylteil durch eine Carboxygruppe
substituiert sein können, darstellen,

eine durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder
C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

10 der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei
C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert
sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer
der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygrup-
15 pe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-,
C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-
aminogruppe substituiert sein kann, und

20 der Imidazolonring durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der
Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine
Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-al-
kylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

25 zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei
benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein
kann,

30 eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen sub-
stituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe sub-
stituiert sein kann,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die

durch eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, HOOC-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, R₃NR₄- oder R₃NR₄-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und

5 durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Isoxazolidinyl-carbonylgruppe, durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 3,4-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Pyrrol-1-yl-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cyclo-alkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten
10 Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cyclo-alkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann, und die verbleibenden Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkylgruppe ganz oder teilweise
15 durch Fluoratomer ersetzt sein können, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

20 R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, C₁₋₃-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₂-Gruppe oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine
25 gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y₁ eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und
30

Y_2 eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R_3NR_4 -Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y_1 und Y_2 vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine

5 C_{1-3} -Alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein können,

eine durch eine R_5NR_6 -Gruppe substituierte C_{1-3} -Alkyl- oder C_{3-5} -Cycloalkylgruppe, in denen

10 R_5 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R_6 eine C_{1-3} -Alkyl-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl- oder Carboxy- C_{1-3} -alkylcarbonylgruppe darstellen,

15 eine C_{1-3} -Alkylgruppe, die durch C_{2-4} -Alkanoyl- oder C_{5-7} -Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert ist,

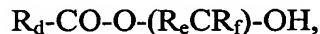
R_b ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe und

20 R_c eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-3} -Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeuten, worin

25 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder

30 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können, wobei

unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe eine Hydroxymethylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zusätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzofuranol oder ein Alkohol der Formel



verstanden wird, in dem

R_d eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe

R_e ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_f ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbamylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbamylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylamino-

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest eine Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Benzoylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, R_d-CO-O-(R_dCR_f)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_gCR_h)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_gCR_h)-(R_gCR_h)-O-CO-Gruppe, in denen R_d bis R_f wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R_g und R_h, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

verstanden werden,

deren Tautomere, deren Stereoisomere, deren Gemische und deren Salze

gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von Erkrankungen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus dem "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS), der Sepsis und der Bakteriämie.

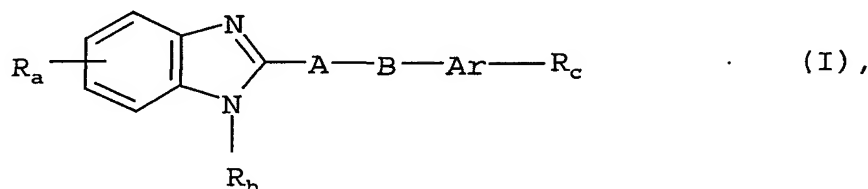
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei als Benzimidazol das (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol, gegebenenfalls in Form der pharmazeu-

tisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate eingesetzt wird.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das Monohydrochloridsalz des (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol eingesetzt wird.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Erkrankung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus durch gram-positive Erreger verursachtem SIRS, durch gram-negative Erreger verursachtem SIRS, durch Viren verursachtem SIRS, durch einzellige eukaryontische Parasiten verursachtem SIRS, durch Pilze verursachtem SIRS, Sepsis ohne Organversagen, Sepsis mit Organversagen, septischem Schock, dem septischen Syndrom, SIRS verursacht durch Pankreatitis, SIRS verursacht durch systemische Ischämien, SIRS verursacht durch organbegrenzte Ischämien, SIRS verursacht durch Traumata, SIRS im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen, SIRS verursacht durch Gewebeverletzungen, SIRS verursacht durch Verbrennungen, SIRS in Folge ausgedehnter Operationen, SIRS in Folge einer Organtransplantation, SIRS in Folge von Schock verschiedener Ursachen, SIRS in Folge eines Blutungsschocks, SIRS in Folge eines Herz-Kreislaufversagens, SIRS in Folge immunvermitteltem Organversagens, SIRS in Folge von Entzündungsreaktionen, SIRS in Folge der Behandlung mit Entzündungsmediatoren wie z.B. Tumor Necrose Faktoren alpha und/oder beta und/oder anderer Cytokine und weiter bestehend aus im Zusammenhang mit SIRS auftretenden Lungenschäden, Schock, Nierenversagen, Herz-Kreislauf-Versagen, hämatologischen Schäden, Azidose und "multiple organ dysfunction syndrome" (MODS).
5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei das Arzneimittel zur Begleitbehandlung bei Bakteriämien vorgesehen ist.
6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Arzneimittel zur subcutanen oder zur parenteralen und insbesondere zur intravenösen Anwendung vorgesehen ist.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei zusätzlich zu einer der in den Ansprüchen 1 und 2 genannten Substanzen eine pharmakologisch wirksame Substanz ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hemmern der Plättchenfunktion wie insbesondere Acetylsalicylsäure, Fibrinogen-Rezeptorantagonisten, Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation, P₂T-Rezeptorantagonisten und kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten / Synthetaseinhibitoren, weiter bestehend aus thrombolytisch wirksamen Substanzen, wie insbesondere Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Urokinase, Staphylokinase und Streptokinase, weiter bestehend aus physiologischen Aktivatoren und Inhibitoren des Gerinnungssystems und deren rekombinanten Analoga wie insbesondere Protein C, rekombinantem humanen aktivierten Protein C, TFPI und Antithrombin, weiter bestehend aus Substanzen mit antagonistischer Wirkung gegen Endotoxine, sowie weiter bestehend aus Interleukinen, TNF, Bradykinin, Prostaglandinen, Cyclooxygenasen, NO, platelet activating factor Acetylhydrolasen, Entzündungshemmern, immunsupprimierenden Substanzen, Antibiotika und Katecholaminen eingesetzt wird.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend mindestens
(a) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe von Benzimidazolen der allgemeinen Formel (I)



in der

Ar eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Phenyl- oder Naphthylengruppe,

eine gegebenenfalls im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Thienylen-, Thiazolylen-, Pyridinylen-, Pyrimidinylen-, Pyrazinylen- oder Pyridazinylen-Gruppe,

5 A eine C₁₋₃-Alkylengruppe,

B ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Methylen-, Carbonyl-, Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe, eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, in der der Alkylteil durch eine Carboxygruppe mono- oder disubstituiert sein kann,

10

R_a eine R₁-CO-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

R₁ eine C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in denen jeweils der Alkylteil durch eine Carboxygruppe substituiert
15 sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkylenimino- oder Cycloalkyleniminogruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein können, wobei ein Alkylsubstituent gleichzeitig durch eine Hydroxy-,
20 C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-amino-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-N-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkylaminocarbonylamino-, 1-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-, 3-(C₁₋₃-Alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-
25 oder 1,3-Di-(C₁₋₃-alkyl)-3-(carboxy-C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylamino-Gruppe substituiert sein kann,

eine durch eine Hydroxygruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe,

30

eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, an die über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert ist,

5 eine Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino-, Pyrrolino-, 3,4-Dehydro-piperidino- oder Pyrrol-1-yl-Gruppe darstellt,

eine R₂-CX-C₃₋₅-cycloalkylgruppe, in der

10 R₂ eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Phenyl-, Naphthyl- oder monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls
15 durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält und der vorstehend erwähnte Alkylsubstituent durch eine Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkoxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-carboxy-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert sein kann, und

20 X ein Sauerstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylimino-, C₁₋₃-Alkoxyimino-, C₁₋₃-Alkylhydrazino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-hydrazino-, C₂₋₄-Alkanoylhydrazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylhydrazino- oder C₁₋₃-Alkylidengruppe, die jeweils im Alkyl- oder Alkanoylteil oder im Alkyl- und Alkanoylteil durch eine Carboxygruppe
25 substituiert sein können, darstellen,

eine durch eine Imidazol- oder Imidazolongruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

30 der Imidazolring durch eine Phenyl- oder Carboxygruppe und durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen oder durch eine, zwei oder drei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und einer

der vorstehend erwähnten Alkylsubstituenten gleichzeitig durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

5

der Imidazolonring durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein kann, wobei der Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Amino-, C₂₋₄-Alkanoylamino-, C₁₋₃-Alkylamino-, N-(C₂₋₄-Alkanoyl)-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert sein kann, und

10

zusätzlich an die vorstehend erwähnten Imidazol- und Imidazolonringe über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenyl- oder Pyridinring ankondensiert sein kann,

15

eine Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-Gruppe, die durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, wobei gleichzeitig ein Alkylsubstituent durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die

20

durch eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, HOOC-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-, Tetrazolyl-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, R₃NR₄- oder R₃NR₄-C₁₋₃-alkyl-Gruppe und

25

durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Isoxazolidinyl-carbonylgruppe, durch eine Pyrrolinocarbonyl-, 3,4-Dehydro-piperidinocarbonyl-, Pyrrol-1-yl-carbonyl-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, wobei bei den vorstehend erwähnten Gruppen der Cycloalkyleniminoteil durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert und gleichzeitig jeweils ein Alkylteil oder Alkylsubstituent der vorstehend erwähnten C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl- oder Cycloalkyleniminocarbonylgruppen durch eine Carboxygruppe substituiert sein kann,

30

und die verbleibenden Wasserstoffatome der C₁₋₄-Alkylgruppe ganz oder teilweise durch Fluoratome ersetzt sein können, in denen

R₃ ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine Carboxygruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₁-C₁₋₃-alkyl-Y₂-, C₁₋₃-Alkyl-Y₂- oder Carboxy-C₁₋₃-alkyl-Y₂-Gruppe oder

R₃ und R₄ zusammen mit dem dazwischen liegenden Stickstoffatom eine gegebenenfalls durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe darstellen, in denen

Y₁ eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung, ein Sauerstoffatom, eine Sulfenyl-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -NH-CO- oder -NH-CO-NH-Gruppe und

Y₂ eine Kohlenstoff-Stickstoffbindung oder eine Carbonyl-, Sulfonyl-, Imino- oder -NH-CO-Gruppe darstellen, wobei die Carbonylgruppe der -NH-CO-Gruppe mit dem Stickstoffatom der R₃NR₄-Gruppe verknüpft ist, und die bei der Definition der Reste Y₁ und Y₂ vorkommenden Iminogruppen jeweils zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein können,

eine durch eine R₅NR₆-Gruppe substituierte C₁₋₃-Alkyl- oder C₃₋₅-Cycloalkylgruppe, in denen

R₅ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenylcarbonyl-, Phenylsulfonyl- oder Pyridinylgruppe und

R₆ eine C₁₋₃-Alkyl-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl- oder Carboxy-C₁₋₃-alkylcarbonylgruppe darstellen,

eine C₁₋₃-Alkylgruppe, die durch C₂₋₄-Alkanoyl- oder C₅₋₇-Cycloalkanoylgruppe und durch eine durch ein Chlor-, Brom- oder Jodatom substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert ist,

5 R_b ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe und

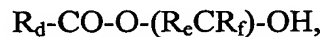
R_c eine Cyanogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituierte Amidinogruppe bedeuten, worin

10 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Carboxygruppen außerdem durch eine in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe oder durch eine unter physiologischen Bedingungen negativ geladene Gruppe ersetzt sein können oder

15 die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen außerdem durch einen in vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können, wobei

unter einer in-vivo in eine Carboxygruppe überführbaren Gruppe eine Hydrox-
20 methylgruppe, eine mit einem Alkohol veresterte Carboxygruppe, in der der alkoholische Teil ein C₁₋₆-Alkanol, ein Phenyl-C₁₋₃-alkanol, ein C₃₋₉-Cycloalkanol, wobei ein C₅₋₈-Cycloalkanol zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₅₋₈-Cycloalkanol, in dem eine Methylengruppe in 3- oder 4-Stellung durch ein Sauerstoffatom oder durch eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-,
25 Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxycarbonyl- oder C₂₋₆-Alkanoylgruppe substituierte Iminogruppe ersetzt ist und der Cycloalkanolteil zusätzlich durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein C₄₋₇-Cycloalkenol, ein C₃₋₅-Alkenol, ein Phenyl-C₃₋₅-alkenol, ein C₃₋₅-Alkinol oder Phenyl-C₃₋₅-alkinol mit der Maßgabe, daß keine Bindung an das Sauerstoffatom von einem Kohlenstoffatom ausgeht, welches
30 eine Doppel- oder Dreifachbindung trägt, ein C₃₋₈-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkanol, ein Bicycloalkanol mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen, das im Bicycloalkylteil zu-

sätzlich durch eine oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen substituiert sein kann, ein 1,3-Dihydro-3-oxo-1-isobenzfuranol oder ein Alkohol der Formel



5

verstanden wird, in dem

R_d eine C₁₋₈-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C₁₋₃-alkylgruppe

10

R_e ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_f ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe darstellen,

15

unter einer unter physiologischen Bedingungen negativ geladenen Gruppe eine Tetrazol-5-yl-, Phenylcarbonylaminocarbonyl-, Trifluormethylcarbonylaminocarbonyl-, C₁₋₆-Alkylsulfonylamino-, Phenylsulfonylamino-, Benzylsulfonylamino-, Trifluormethylsulfonylamino-, C₁₋₆-Alkylsulfonylaminocarbonyl-, Phenylsulfonylaminocarbonyl-, Benzylsulfonylaminocarbonyl- oder Perfluor-C₁₋₆-alkylsulfonylaminocarbonylgruppe

20

und unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest eine Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Benzoylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, R_d-CO-O-(R_dCR_f)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-

30

(R_gCR_h)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_gCR_h)-(R_gCR_h)-O-CO-Gruppe, in denen R_d bis R_f wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R_g und R_h, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C₁₋₃-Alkylgruppen darstellen,

verstanden werden,

deren Tautomeren, deren Stereoisomeren, deren Gemischen und deren Salzen und
(b) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hemmern der Plättchenfunktion - wie insbesondere Acetylsalicylsäure, Fibrinogen-Rezeptorantagonisten, Inhibitoren der ADP-induzierten Aggregation, P₂T-Rezeptorantagonisten und kombinierten Thromboxan Rezeptorantagonisten / Synthetaseinhibitoren -, thrombolytisch wirksamen Substanzen - wie insbesondere Alteplase, Reteplase, Tenecteplase, Urokinase, Staphylokinase und Streptokinase -, physiologischen Aktivatoren und Inhibitoren des Gerinnungssystems und deren rekombinanten Analoga - wie insbesondere Protein C, rekombinantem humanen aktivierten Protein C, TFPI und Antithrombin -, Substanzen mit antagonistischer Wirkung gegen Endotoxine, Interleukinen, TNF, Bradykinin, Prostaglandinen, Cyclooxygenasen, NO, platelet activating factor Acetylhydrolasen, Entzündungshemmern, immunsupprimierenden Substanzen, Antibiotika und Katecholaminen.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 8, enthaltend
- (a) (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate, und
- (b) eine PAF-AH oder ein PAF-AH Derivat.
10. Arzneimittelkit enthaltend mindestens
- (a) (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol, gegebenenfalls in Form der phar-


mazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate, und

(b) eine PAF-AH oder ein PAF-AH Derivat.

5 11. Arzneimittelkit enthaltend mindestens

(a) (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol, gegebenenfalls in Form der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze sowie gegebenenfalls in Form der Hydrate oder Solvate, und

10 (b) einen Tumor Necrose Faktor alpha (TNF-alpha)-Antagonisten.

 12. Verwendung einer PAF-AH oder eines PAF-AH-Derivats oder eines TNF-alpha-Antagonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur kombinierten Anwendung mit einem (R)-2-(4-Amidinophenylaminomethyl)-1-methyl-5-[1-(carboxymethylamino)-1-(pyrrolidinocarbonyl)-ethyl]-benzimidazol.

15



- 55 -

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung bestimmter Benzimidazole zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung des „systemic inflammatory response syndrome“ und insbesondere der Sepsis.